

⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑪ Patentschrift
⑫ DE 199 14 358 C 2

⑬ Int. Cl. 7:
G 01 N 30/36

CE

- ⑭ Aktenzeichen: 199 14 358.7-52
- ⑭ Anmeldetag: 30. 3. 1999
- ⑭ Offenlegungstag: 19. 10. 2000
- ⑭ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 17. 5. 2001

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑮ Patentinhaber:

Agilent Technologies, Inc. (n.d.Ges.d.Staates
Delaware), Palo Alto, Calif., US

⑯ Vertreter:

Herbeck, T., Dipl.-Phys., Pat-Anw., 71139 Ehningen

⑰ Erfinder:

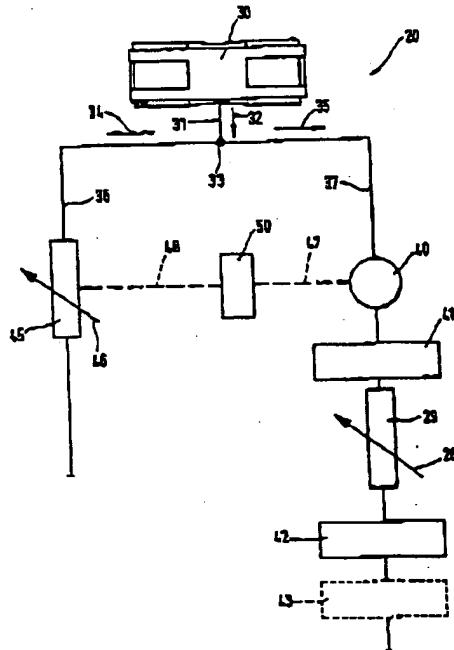
Weißgerber, Hans Georg, 75334 Straubenhardt, DE;
Zimmermann, Hans-Peter, 76227 Karlsruhe, DE;
Lorinser, Andreas, 76937 Waldbronn, DE

⑲ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

JP 04-1 15 158 A

⑳ Vorrichtung und Verfahren zur Bereitstellung von Volumenströmen von Flüssigkeiten in Kapillaren

- ㉑ Vorrichtung zur Bereitstellung von Volumenströmen von Flüssigkeiten in Kapillaren, insbesondere in chromatographischen Trennsäulen, für die analytische Flüssigkeits-Meßtechnik, mit einer Fördervorrichtung zur Förderung eines Gesamtstromes und einem Stromteiler zur Teilung des Gesamtstromes in einen Überschußstrom in einem Überlaufpfad und einen Arbeitsstrom in einem Arbeitspfad, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung (20, 25, 27, 28) wenigstens einen Arbeitsfühler (40) und eine Regelvorrichtung (50, 60, 75, 85) zur Regelung des Arbeitsstromes (35) und/oder des Druckes in dem Arbeitspfad (37) aufweist, wobei die Regelvorrichtung (50, 60, 75, 85) mit dem Arbeitsfühler (40) und einem Mittel zur Veränderung des Arbeitsstromes (35) gekoppelt ist.



DE 199 14 358 C 2

BEST AVAILABLE COPY

DE 199 14 358 C 2

1

2

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Bereitstellung von Volumenströmen von Flüssigkeiten in Kapillaren, insbesondere in chromatographischen Trennsäulen für die analytische Flüssigkeits-Meßtechnik.

Derartige Vorrichtungen werden in der Flüssigkeitschromatographie, insbesondere der Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) eingesetzt. Die HPLC-Technik wird entsprechend den jeweils verwendeten Innendurchmessern der Trennsäulen eingeteilt in die sogenannte "Normal-Bore-Technik", unter Verwendung von Trennsäulen mit Innendurchmessern im Bereich von etwa 3 bis 5 mm, die "Micro-Bore-Technik" unter Verwendung von Trennsäulen mit Innendurchmessern im Bereich von etwa 1 bis 2 mm, die "Capillary-LC-Technik", unter Verwendung von Trennsäulen mit Innendurchmessern im Bereich von etwa 180 bis 320 µm und der "Nano-LC-Technik", unter Verwendung von Trennsäulen mit Innendurchmessern von kleiner oder gleich 100 µm.

Für diese Anwendungen werden Pumpensysteme zur Erzeugung bzw. Förderung extrem kleiner Flußraten bzw. Volumenströme benötigt. Diese müssen unter den wirksamen hohen Drücken im Bereich von etwa 400 bar mit hoher Zuverlässigkeit und Präzision gefördert werden.

Für die Förderung und Bereitstellung derart kleiner Flussraten in Kapillaren-Trennsäulen für die Flüssigkeitschromatographie sind derzeit zwei unterschiedliche Methoden bekannt.

Eine erste Methode basiert auf der Verwendung von sogenannten Spritzenpumpen. Dabei handelt es sich um spezielle Ein-Kolben-Pumpen. Im Gegensatz zu den üblichen Kolbenpumpen laufen bei Spritzenpumpen die Kolben während der Analyse nicht hin und her, sondern es findet nur ein einziger Kolbenhub statt. Dadurch arbeiten die Spritzenpumpen stets im Fördermodus. Die Pumpenkammer muß deshalb ausreichend groß dimensioniert werden, damit ein einziger Förderhub für eine komplette Trennanalyse ausreicht. Die Pumpenkammer wird dabei vor der Analyse unter Druck gesetzt, indem der Kolben in der Pumpenkammer nach vorne gedrückt wird. Während der Trennanalyse wird also nicht mehr angesaugt. Mit diesem Verfahren ist ein von den Elastizitäten innerhalb der Pumpenkammer unabhängiger Volumenstrom ermöglicht. Die Elastizitäten insbesondere der Dichtungen, der Antriebsmechanik sowie die Elastizität bedingt durch die Kompressibilität der Lösemittel können entsprechend kompensiert werden. Ein weiterer Vorteil der Spritzenpumpen-Technik ist die hohe Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der damit erzielbaren Volumenströme. Da die Pumpenkammer während der Förderphase ständig unter Druck steht, ist der Volumenstrom im wesentlichen nur von der Auflösung des Antriebs und der Dichtigkeit des Gesamtsystems abhängig.

Die Spritzenpumpen-Technik weist jedoch nur eine geringe Flexibilität auf, was die Realisierung unterschiedlicher Analysenzeiten und die Verwendung verschiedener Säulendurchmesser betrifft. Denn sowohl die mögliche Analysenzeit als auch die Auswahl des Trennsäulendurchmessers ist abhängig und begrenzt durch das jeweils zur Verfügung stehende maximale Hubvolumen der Spritzenpumpen. Ferner kann mit einer Spritzenpumpe stets nur jeweils ein Hochdruckgradient realisiert werden. Dies bedeutet, daß für jedes an der Analyse beteiligte Lösemittel jeweils eine eigene Hochdruckspritzenpumpe benötigt wird.

Eine weitere Möglichkeit zur Erzeugung und Bereitstellung von Flüssigkeits-Volumenströmen in Kapillaren, insbesondere in chromatographischen Trennsäulen, für die analytische Flüssigkeits-Trenntechnik, bietet die Verwendung

herkömmlicher Kolbenpumpen, die für die "Normal-Bore-Technik" geeignet sind, in Verbindung mit der sogenannten Splittertechnologie. Dabei werden geeignete Stromteiler verwendet, um den durch die Pumpe erzeugten und geförderten Gesamtstrom in wenigstens zwei Teilstroms, einen Überschußstrom in einem Überschüßpfad und einen Arbeitsstrom in einem Arbeitspfad aufzuteilen. Die Einstellung und Bereitstellung des in der Trennsäule jeweils gewünschten Arbeitsstromes erfolgt mittels sogenannter Restriktoren, d. h. durch hydraulische Widerstände, die im Überschüßpfad angeordnet sind. Die Stromteiler und insbesondere die hydraulischen Widerstände werden meist aus sogenannten "Fused-Silica-Kapillaren" mit kleinen Innendurchmessern aufgebaut. Die Länge und der Innendurchmesser dieser Elemente bestimmen dabei den Strömungswiderstand. Die Gesamtflußrate wird entsprechend der Widerstandsverhältnissen aufgeteilt, wobei üblicherweise der kleinere Teil durch die Trennsäule hindurchfließt.

Ein Vorteil dieser Technologie ist der geringe Herstellungsaufwand, da die Splitter und die hydraulischen Widerstände von den Anwendern selbst hergestellt werden können. Auch die äußerst kleinen Volumina innerhalb der Stromteiler bzw. innerhalb der hydraulischen Widerstände sind dabei vorteilhaft.

Ein besonderer Nachteil der herkömmlichen Splittertechnologie ist es jedoch, daß die Anwender keine Information darüber bekommen, welcher Volumenstrom während der Trennanalyse durch die Trennsäule hindurchfließt. Deshalb muß der Volumenstrom aufwendig mit Hilfe von Minispülzen unter Verwendung von Stoppuhren ausgemessen werden, um die Trennsäule effizient betreiben zu können. Ferner führen kleinste Fluß-Widerstandsänderungen, beispielsweise verursacht durch verschmutzte Trennsäulenfritte, zu einer erheblichen Veränderung des Säulenstromes, mit der Folge einer dementsprechend großen Retentionszeitverschiebung. Um diesen Effekt etwas abzumildern, wird teilweise noch ein hydraulischer Vorwiderstand vor der Trennsäule im Arbeitspfad eingesetzt. Dadurch wird bei etwa gleichen Druckabfällen über die Trennsäule und dem Vorwiderstand der Einfluß einer verstopten Trennsäulenfritte auf den Säulenstrom in etwa halbiert. Die Verwendung derartiger Vorwiderstände bedeutet jedoch, daß auch nur noch der halbe Pumpendruck für die Trennanalyse in der Trennsäule zur Verfügung steht.

Aus dem Abstract der JP-A2 4-115158 (A) ist eine Vorrichtung zur Bereitstellung von Volumenströmen in Kapillaren bekannt, bei welcher ein Stromteiler zum Einsatz kommt, und bei welcher das Verhältnis der Flußrate durch die Kapillare zur Flußrate eines abgezweigten Querstroms eingestellt werden kann. Die bekannte Vorrichtung enthält in Haupt- und Querzweig Druckmeßeinrichtungen sowie im Querzweig eines Flusswiderstand sowie eine Druckeinstellvorrichtung.

Aufgabe der Erfindung ist es, eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Bereitstellung von Volumenströmen von Flüssigkeiten in Kapillaren für die analytische Flüssigkeits-Meßtechnik bereitzustellen, die einen unabhängig von den Gegendruckverhältnissen im wesentlichen gleichbleibenden Arbeitsstrom ermöglichen.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale des Patentanspruches eins, insbesondere dadurch gelöst, daß die Vorrichtung wenigstens einen Arbeitsfühler und eine Regelvorrichtung zur Regelung des Arbeitsstromes und/oder des Druckes in dem Arbeitspfad aufweist, wobei die Regelvorrichtung mit dem Arbeitsfühler und einem Mittel zur Veränderung des Arbeitsstroms gekoppelt ist. Dadurch kann abhängig von den sich beispielsweise infolge von Störgrößen ändernden Druck- und/oder Volumenverhältnissen im Arbeitspfad

DE 199 14 358 C 2

3

4

der Arbeitsstrom, d. h. der die Kapillare durchströmende Volumenstrom, im wesentlichen konstant gehalten werden.

Zweckmäßigerweise ist das Mittel zur Veränderung des Arbeitsstromes mit einem hydraulischen Widerstand, insbesondere mit einer Düse ausgebildet. Dies ermöglicht kleine, reproduzierbare Volumenströme.

Von besonderem Vorteil ist es, wenn der hydraulische Widerstand einen veränderbaren, insbesondere einen kontinuierlich veränderbaren Strömungswiderstand aufweist. Dadurch lassen sich vorteilhaft mit einem einzigen hydraulischen Widerstand variable hydraulische Widerstandswerte bzw. "Restriktionen" einstellen. Je nach den im Arbeitspfad sich ändernden Druck- und/oder Volumenstromverhältnissen kann durch entsprechende Veränderung des Strömungswiderstandes des hydraulischen Widerstandes der Arbeitsstrom und/oder der Arbeitsdruck konstant gehalten werden. Ein besonderer Vorteil bei der Verwendung von hydraulischen Widerständen mit einem veränderbaren Strömungswiderstand ist es folglich, daß sowohl eine Volumenstrom- als auch eine Druckregelung im Arbeitspfad ermöglicht ist. Bei der Druckregelung kann der Druck im Arbeitspfad unabhängig vom verwendeten Lösemittel konstant gehalten werden. Dies ist immer dann vorteilhaft, wenn das Lösemittel im Arbeitspfad schnell ausgetauscht werden soll, ohne jedoch den Arbeitsdruck zu hoch werden zu lassen. Dies ermöglicht bei maximalen Durchflussraten eine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer von im Arbeitspfad enthaltenen empfindlichen Teilen, beispielsweise der Trennsäule.

Ein weiterer Vorteil bei Verwendung von hydraulischen Widerständen mit einem veränderbaren Strömungswiderstand ist es, daß bei entsprechender Dimensionierung eine sehr große Bandbreite von damit erzielbaren Flussraten möglich ist. Wenn ein extrem kleiner Flusswiderstand, d. h. große Flussraten durch den hydraulischen Widerstand eingestellt werden, ist es möglich, die komplette Vorrichtung einschließlich einer Entgasungseinheit mit hohen, in der "Normal-Bore-Technik" üblichen Flussraten zu spülen. Dies ermöglicht auch entsprechend kurze Spülzeiten. Wenn ein sehr hoher, bis unendlicher Durchflußwiderstand eingestellt wird, d. h. der Volumenstrom durch den hydraulischen Widerstand gegen Null geht, ist es möglich, die Vorrichtung bzw. das Trennsystem im nicht gespülten Betrieb zu verwenden. In diesem Fall ist ein Betrieb möglich, der demjenigen mit einer herkömmlichen Kolbenpumpe entspricht.

Ein weiterer Vorteil ist es, daß der durch die Fördervorrichtung erzeugte und geförderte Gesamtstrom nahezu beliebig gewählt werden kann. Eine hohe Flussrate ermöglicht einen schnellen Austausch des Totvolumens zwischen dem Mischpunkt in der beispielweise als Pumpe ausgebildeten Fördervorrichtung und der als Trennsäule ausbildbaren Kapillare und ermöglicht ferner auch bei Niedrindruckgradientenbetrieb schnelle Lösungsmittelwechsel, d. h. schnelle Gradienten bzw. kurze Analysenzeiten. Demgegenüber lassen sich mit der Einstellung kleiner Gesamtflussraten große Lösemittelmengen einsparen, was sowohl unter Umwelt- wie auch Kostenaspekten vorteilhaft ist.

Ein weiterer Vorteil bei der Verwendung von hydraulischen Widerständen mit einem veränderbaren Strömungswiderstand ist es, daß diese als Dämpfungselement ausgebildet sein können. Bei der Verwendung von herkömmlichen Kolbenpumpen, können beim Umkehren der Kolben jeweils kurze Druckstöße bzw. Druckeinbrüche auftreten. Diese können regelungsbedingt durch eine angepaßte Veränderung des hydraulischen Widerstandes, beispielsweise durch kurzes Schließen desselben, kompensiert werden. Dadurch lassen sich Druck- und/oder Volumenstromschwankungen im Arbeitspfad vermeiden, ohne daß zusätzliche kapazitiv wirkende Bauelemente benötigt würden.

Alternativ oder zusätzlich zur Verwendung von hydraulischen Widerständen mit einem veränderbaren Strömungswiderstand kann der hydraulische Widerstand auch mit einem, vorzugsweise mit mehreren Festwiderständen ausgebildet sein, die einzeln oder in Gruppen, vorzugsweise mittels einer Umschaltanordnung zuschaltbar sind. Dabei handelt es sich zweckmäßigerverweise um ein elektrisch ansteuerbares Ventil. Dieses Ventil kann beispielsweise unter Verwendung einer weiteren Regelvorrichtung und einem weiteren Fühler, insbesondere einem Druckfühler, der beispielsweise der Fördervorrichtung bzw. dem Gesamtstrom zugeordnet ist, abhängig von den sich ändernden Druckverhältnissen, jeweils automatisch eine Zuschaltung eines bzw. mehrerer Festwiderstände innerhalb einer Analysefrequenz ermöglichen.

Von besonderem Vorteil ist es, wenn der hydraulische Widerstand im Überschüßpfad angeordnet ist. Dadurch lassen sich die gewünschten extrem kleinen Flussraten in dem Arbeitspfad kostengünstig und flexibel mit der gewünschten Präzision auch unter hohen Drücken realisieren.

Alternativ oder in Kombination mit der Verwendung von hydraulischen Widerständen, kann das Mittel zur Veränderung des Arbeitsstromes mit einem Mittel zur Veränderung des Gesamtstromes, vorzugsweise mit der Fördervorrichtung zur Förderung des Gesamtstromes ausgebildet sein. Steigt der Widerstand im Arbeitspfad beispielweise durch eine verstopfte Säulenengangssfricke an, so verringert sich entsprechend der Arbeitsstrom im Arbeitspfad. Der durch die Fördervorrichtung geförderte Gesamtstrom kann nun mit Hilfe der Regelvorrichtung entsprechend erhöht werden, so daß der Arbeitsstrom im wesentlichen konstant bleibt.

Vorteilhafterweise können auch in dieser Betriebsart hydraulische Widerstände mit veränderbaren Strömungsquerschnitten und/oder mehrere hydraulische Widerstände mit Festwiderständen verwendet werden. Auf diese Weise kann der durch die Fördervorrichtung geförderte Gesamtstrom in einem engen Band variiert werden.

Vorteilhafterweise weist die Vorrichtung einen hydraulischen Widerstand im Arbeitspfad und einen hydraulischen Widerstand im Überschüßpfad auf, wobei die hydraulischen Widerstände darin ausgebildet sind, daß der Arbeitsstrom und der Überschußstrom unterschiedlich groß sind, und wobei der Arbeitsfühler mit wenigstens einem Druckfühler und einem Differenzdruck-Bildungs-Mittel zur Differenzbildung eines Druckes im Arbeitspfad und eines Druckes im Überschüßpfad ausgebildet ist. Dadurch läßt sich alleine oder in Kombination mit anderen vorteilhaften Ausgestaltungen der Vorrichtung ein im wesentlichen gleichbleibender Arbeitsstrom ermöglichen.

Die volumetrische Messung der für die Flüssigkeitschromatographie unter Verwendung von Kapillare-Trennsäulen erforderlichen Durchflußraten bzw. Volumenströme ist äußerst aufwendig und schwierig. Dies resultiert insbesondere aus den unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der verwendeten unterschiedlichen Medien und den ggf. ebenfalls sehr hohen Drücken, die jeweils das Meßergebnis beeinflussen können. Volumetrische Durchflußmesser zur präzisen Messung extrem kleiner Durchflußraten von Flüssigkeiten mit unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften, beispielsweise mit einer unterschiedlichen Zusammensetzung und/oder Konzentration, in Kapillaren für die Flüssigkeits-Meßtechnik, sind bisher nicht bekannt. Aus diesen Gründen ist vorteilhafterweise der Arbeitsfühler als volumetrischer Durchflußmesser ausgebildet, wobei eine besonders vorteilhafte Möglichkeit der Erfassung des volumetrischen Durchflusses durch Kapillaren dadurch erzielbar ist, daß der Arbeitsfühler mit wenigstens zwei Detektoren zur Detektion wenigstens einer, im Säulenstrom enthaltenen Gasblase und

DE 199 14 358 C 2

5

einem Differenzzeit-Erfassungsmittel zur Messung der Laufzeitenunterschiede der die Detektoren passierenden Gasblase ausgebildet ist.

Zur Erfassung minimaler Volumenströme von Flüssigkeiten in Kapillaren sind Massendurchflußfühler bekannt geworden. Diese sind jedoch immer nur für eine einzige Flüssigkeit bzw. nur ein einziges Lösungsmittel kalibriert und arbeiten -naturgemäß- massenselektiv. Dies bedeutet, daß das Meßergebnis von dem jeweils verwendeten Lösungsmittel abhängig ist. Eine geeignete Kalibrierung derartiger Massendurchflußmesser für die jeweils unterschiedlichen, bei der Flüssigkeitsspektrometrie verwendeten Lösungsmittel, war bisher nicht bzw. nicht ohne erheblichen Aufwand möglich.

Gemäß einer weiteren, besonders vorteilhaften Ausgestaltung der Vorrichtung sind in dem Arbeitspfad ein hydraulischer Arbeitswiderstand und stromaufwärts eine Puffervorrichtung zur Aufnahme der für wenigstens einen Kalibrierzyklus benötigten Flüssigkeiten angeordnet, wobei wenigstens ein Druckfühler zur Messung des Druckes bzw. des Druckabfalls über dem hydraulischen Arbeitswiderstand vorgesehen ist, so daß eine Kalibrierung des Arbeitsfühlers möglich ist, dessen Maßwert von veränderlichen physikalischen Eigenschaften der Flüssigkeiten beeinflußbar ist und der insbesondere als Massendurchflußmesser ausgebildet ist.

Mit Hilfe der erfundungsgemäßen Vorrichtung ist nun erstmals eine einfache und präzise Kalibrierung derartiger Massendurchflußmesser bezüglich verschiedner, während einer Trennanalyse verwendeter Lösungsmittel möglich. Dies ergibt sich aus der Möglichkeit der Kombination einer Volumenstrom- und einer Druckregelung in Verbindung mit der Verwendung eines geeigneten Mittels zur Veränderung des Arbeitsstromes. Dieses ist zweckmäßigweise mit einem hydraulischen Widerstand, vorzugsweise mit einem kontinuierlich veränderbaren, insbesondere mit einem kontinuierlich veränderbaren Strömungswiderstand ausgebildet.

Wenn die Vorrichtung einen auf diese Weise kalibrierten Arbeitsfühler enthält, können auch bei Flüssigkeiten, deren physikalischen Eigenschaften sich beispielsweise im Gradientenbetrieb ändern, im Arbeitspfad im wesentlichen konstante Volumenströme erzielt werden. Darüber hinaus erhält der Anwender genaue Informationen darüber, welcher Volumenstrom während einer Trennanalyse im Arbeitspfad durch die einen hydraulischen Widerstand ausbildende Kapillare der Trennsäule hindurchfließt.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Bereitstellung von Volumenströmen von Flüssigkeiten in Kapillaren, insbesondere in chromatographischen Trennsäulen, für die analytische Flüssigkeit-Meßtechnik, wobei eine Puffervorrichtung einen Gesamtstrom fordert, der durch einen Stromteiler in einen Überschußstrom in einem Überschüßpfad und einen Arbeitsstrom in einem Arbeitspfad aufgeteilt wird, wobei eine mit einem Arbeitsfühler (40) und einem Mittel zur Veränderung des Arbeitsstromes (35) gekoppelte Regelvorrichtung (85) den Arbeitsstrom (35) und/oder den Druck in dem Arbeitspfad (37) regelt. Dadurch läßt sich ein unabhängig von den Gegendruckverhältnissen im wesentlichen gleichbleibender Arbeitsstrom einstellen.

Dieses Verfahren kann insbesondere vorteilhaft zur Kalibrierung von solchen Arbeitsfühlern eingesetzt werden, deren Maßwert von veränderlichen physikalischen Eigenschaften der Flüssigkeiten beeinflußbar ist und der insbesondere als Massendurchflußfühler ausgebildet ist, wenn in dem Arbeitspfad ein hydraulischer Arbeitswiderstand und stromaufwärts eine Puffervorrichtung zur Aufnahme der für wenigstens einen Kalibrierzyklus benötigten Flüssigkeiten angeordnet sind, und wobei wenigstens ein Druckfühler zur

6

Messung des Druckes bzw. des Druckabfalls über dem hydraulischen Arbeitswiderstand vorgesehen ist, wobei in einem ersten Schritt eine erste Flüssigkeit in den Arbeitspfad gefördert wird und der Volumenstrom dieser ersten Flüssigkeit im wesentlichen konstant gehalten wird und dabei mit Hilfe des Druckfühlers der Druck bzw. der Druckabfall über dem hydraulischen Widerstand ermittelt wird, und wobei in einem zweiten Schritt der gemäß dem ersten Schritt ermittelte Druck bzw. der Druckabfall über dem hydraulischen Arbeitswiderstand im wesentlichen konstant gehalten wird und eine zweite Flüssigkeit mit gegenüber der ersten Flüssigkeit verschiedenen physikalischen Eigenschaften in und zumindest so lange durch den Arbeitspfad gefördert wird, bis der Arbeitsfühler einen entsprechenden Maßwert messen kann, wobei dieser Maßwert die Kalibrierung des Arbeitsfühlers bezüglich der zweiten Flüssigkeit ermöglicht.

Zweckmäßigweise wird der zweite Schritt mehrfach hintereinander ausgeführt, jedoch jeweils mit einer dritten bzw. letzten Flüssigkeit die gegenüber der jeweils zuvor durch den Arbeitspfad geförderten Flüssigkeit veränderte physikalische Eigenschaften aufweist. Dadurch kann der Arbeitsfühler für die in der Flüssigkeitsspektrometrie, beispielsweise in der HPLC-Technik benötigten Flüssigkeitsgradienten einfach und präzise kalibriert werden.

Vorteilhafterweise kann zur Kalibrierung des Arbeitsführers der erste und der zweite Schritt bei jeweils veränderten Gesamtdrücken mehrmals hintereinander ausgeführt werden. Dadurch kann der Arbeitsfühler auch in einfacher Weise für unterschiedliche Gesamtdrücke exakt kalibriert werden.

Zweckmäßigweise wird vor dem ersten Schritt und/oder nach dem zweiten bzw. letzten Schritt eines Kalibrierzyklusses eine Spülung des Arbeitspfades mit der ersten Flüssigkeit durchgeführt, wobei der Druck bzw. der Druckabfall über dem hydraulischen Widerstand im wesentlichen konstant gehalten wird, wobei vorzugsweise zur Spülung ein gegenüber einem Kalibrierzyklus erhöhter Gesamtstrom gefördert wird bzw. ein erhöhter Gesamtdruck eingestellt wird. Diese Maßnahmen ermöglichen ein schnelles und gründliches Spülen des Arbeitspfades, ohne daß der Arbeitsdruck zu groß wird. Folglich kann dadurch bei maximalen Durchflußraten eine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer von im Arbeitspfad enthaltenen empfindlichen Teilen, beispielsweise der Trennsäule erzielt werden.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Vorrichtung mit den vorstehend bezeichneten Merkmalen in der Kapillar-Flüssigkeit-Chromatographie.

Vorstehende Maßnahmen tragen sowohl einzeln als auch in Kombination untereinander zu einem besonders präzisen und reproduzierbaren Trennergebnis bei.

Weitere Gesichtspunkte und Vorteile der Erfindung sind dem nachfolgenden, anhand der Figuren abgehandelten Beschreibungsteil entnehmbar.

Bevorzugte Ausführungsbeispiele der Erfindung sind nachfolgend anhand der Figuren beschrieben.

Es zeigen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung der erfundungsgemäßen Vorrichtung, wobei als Mittel zur Veränderung des Arbeitsstromes ein im Überschüßpfad angeordneter hydraulischer Widerstand mit einem kontinuierlich veränderbaren Strömungswiderstand verwendet ist;

Fig. 2 eine schematische Darstellung eines alternativen Ausführungsbeispiels der Vorrichtung, wobei im Überschüßpfad als Mittel zur Veränderung des Arbeitsstromes mehrere hydraulische Festwiderstände vorgesehen sind, die mit einem elektrischen Umschaltventil selektiv in den Umschaltpfad zugeschaltet werden können. Als weiteres Mittel zur Veränderung des Arbeitsstromes, ist in diesem

DE 199 14 358 C 2

7

Ausführungsbeispiel die als Pumpe ausgebildete Fördervorrichtung selbst vorgesehen. Diese fördert folglich eine variable Gesamtfußrate;

Fig. 3 zeigt eine schematische Darstellung einer weiteren Ausführungsvariante der Vorrichtung, wobei der Arbeitsfühler mit jeweils einem im Arbeitspfad und im Überschusspfad angeordneten Druckfühler und einem mit diesen gekoppelten Druckdifferenz-Bildungs-Mittel ausgebildet ist, und wobei jeweils stromaufwärts im Arbeitspfad und im Überschusspfad hydraulische Widerstände vorgesehen sind, deren Strömungswiderstand unterschiedlich groß ist;

Fig. 4 zeigt eine schematische Darstellung einer Vorrichtung zur Kalibrierung eines Massendurchfluß-fühlers, also eines Arbeitnehmers, dessen Ausgangssignal von veränderlichen physikalischen Eigenschaften der Flüssigkeiten beeinflußt ist.

Fig. 1 zeigt die Vorrichtung 20 zur Bereitstellung von kleinsten Flüssigkeits-Volumenströmen in bzw. durch die als chromatographische Trennsäule ausgebildete Kapillare 29. Die Vorrichtung 20 enthält die hier als Pumpe ausgebildete Fördervorrichtung 30 zur Förderung des in dem Gesamtpfad 31 geförderten Gesamtstromes 32. Die Fördervorrichtung 30 kann im Falle eines Gradientenbetriebs sowohl eine Hochdruckpumpe als auch eine Niederdruckpumpe sein.

Der Gesamtstrom 32 wird durch den Stromzähler 33 in den Überschussstrom 34 und den Arbeitsstrom 35 aufgeteilt, wobei der Überschussstrom in dem Überschusspfad 36 fließt und der Arbeitsstrom 35 in dem Arbeitspfad 37 fließt. Dadurch ist es möglich, den überschüssigen Volumenstrom, also die Differenz des von der Fördervorrichtung 30 geförderten Gesamtstromes 32 und des für die Trennanalyse in der als Kapillare 29 ausgebildeten Trennsäule benötigten Arbeitsstromes 35 abzulösen. Der Überschussstrom 34 kann im Falle der Verwendung eines einzelnen Lösemittels zur Fördervorrichtung 30 zurückgeführt werden und steht folglich erneut zur Verfügung. Der Überschussstrom (34) kann auch in einen geeigneten Auffangbehälter abgeleitet werden.

In dem Arbeitspfad 37 ist in Fließrichtung vor der Kapillare 25 der Arbeitnehmer 40 angeordnet. Dieser ist im Ausführungsbeispiel als thermischer bzw. thermisch gepulster Massendurchflußmesser ausgebildet. Dadurch daß der Arbeitnehmer 40 auf der Hochdruckseite vor der Probenaufgabe 41 angeordnet ist, läßt sich der Effekt eines unerwünschten sogenannten "Bandbroadening" d. h. einer Verbreiterung eines ursprünglich engen bzw. definierten Probenpaketes minimieren. Der Arbeitnehmer 40 kann jedoch auch an jeder anderen geeigneten Stelle angeordnet sein.

Im Arbeitspfad 37 fließt abwärts schließt sich an den Fühler 40 die Probenaufgabe 41 an, die direkt vor der Kapillare 29 angeordnet ist. Zur Verdeutlichung des variablen Durchflußwiderstandes innerhalb der als Trennsäule ausgebildeten Kapillare 29 ist der in Fig. 1 schräg nach oben weisende Pfeil 26 dargestellt. An die als Kapillare 29 ausgebildete Trennsäule, die auch aus mehreren Kapillaren gebildet sein kann, schließen sich übliche Detektionsvorrichtungen 42 und 43 an. Diese können beispielsweise als UV-Detektoren und/oder als massenselektive Detektoren ausgebildet sein.

Der Überschusskanal 34 ist mit dem hydraulischen Widerstand 45 verbunden. Dieser weist einen kontinuierlich veränderbaren Strömungswiderstand auf, wobei diese Funktion durch den in Fig. 1 schräg nach oben weisenden Pfeil 46 verdeutlicht ist. Der hydraulische Widerstand 45 ist im Ausführungsbeispiel als eine Düse mit einer kontinuierlich veränderbaren Innengeometrie ausgebildet. Je nach Einstellung des Strömungsquerschnittes bzw. der Innengeometrie des hydraulischen Widerstandes 45 ändert sich dessen Strömungswiderstand und dementsprechend ändert sich auch

8

der durch den hydraulischen Widerstand 45 hindurchströmende Überschussstrom 34. Infolge dessen ändern sich der Arbeitsstrom 35 proportional, da der Gesamtstrom 32 im wesentlichen unverändert bleibt.

Zur Regelung des die Kapillare 29 durchströmenden und durch den Arbeitnehmer 40 erfaßten Arbeitsstromes 35 ist der Arbeitnehmer 40 über die Leitung 47 mit der Regelvorrichtung 50 verbunden, die wiederum über die Leitung 48 mit dem hydraulischen Widerstand 45 gekoppelt ist. Die Regelvorrichtung 50 dient dazu, den von dem Arbeitnehmer 40 entsprechend der Änderung des Arbeitsstromes 35 gemessenen Meßwert in geeigneter Weise in eine Signalanweisung für den hydraulischen Widerstand 45 umzuwandeln, so daß sich dessen Strömungswiderstand entsprechend den veränderten Durchfluß- und/oder Druckverhältnissen in dem Arbeitspfad 37 verändert.

In dem in Fig. 1 gezeigten Ausführungsbeispiel liefert die Fördervorrichtung 30 den annähernd konstanten Gesamtstrom 32 der hier beispielsweise 240 µl pro Minute beträgt. Dabei können in dem Gesamtpfad 31 Drücke von bis zu 400 bar auftreten. Ein typischer Arbeitstrom 35 in einer typischen Kapillare mit einem Innendurchmesser von 320 µm beträgt fünf µl pro Minute.

Fig. 2 zeigt ein bevorzugtes alternatives Ausführungsbeispiel der Vorrichtung 25. Gegenüber der Fig. 1 gleiche Teile sind in Fig. 2 mit gleichen Bezeichnungen versehen. Im Gegensatz zu der in Fig. 1 dargestellten Ausführungsvariante enthält die Vorrichtung 25 nunmehr die in den Überschusspfad 34 einzeln oder in Gruppen zuschaltbaren hydraulischen Festwiderstände 51, 52, 53. Die Ansteuerung der Festwiderstände erfolgt mittels der Umschalteinrichtung 55, die im Ausführungsbeispiel mit einem elektrisch ansteuerbaren Ventil ausgebildet ist. Anstelle der Festwiderstände 51, 52, 53 kann jedoch auch ein hydraulischer Widerstand 45 mit einem kontinuierlich veränderbaren Strömungswiderstand verwendet werden.

In gleicher Weise wie im vorhergehenden Ausführungsbeispiel wird die Veränderung bzw. Anpassung des hydraulischen Widerstandes in dem Überschusskanal 36 mit Hilfe der Regelvorrichtung 50 ermöglicht, die über die Leitung 48 mit der Umschalteinrichtung 55 gekoppelt ist und die über die Leitung 47 mit dem Arbeitnehmer 40 gekoppelt ist.

Die in Fig. 2 schematisch dargestellte Fördervorrichtung 30 fördert keinen konstanten, sondern einen variablen Gesamtstrom 32. Dieser beträgt im Ausführungsbeispiel abhängig von den verwendeten Lösungsmitteln und dem Druck im Arbeitspfad 37 beispielsweise zwischen 100 und 500 µl pro Minute. In dem in Fig. 2 gezeigten Ausführungsbeispiel ist folglich als Mittel zur Veränderung des Arbeitstromes 35 sowohl der hydraulische Widerstand 45 vorgesehen, der hier in der Form mehrerer schaltbarer Festwiderstände 51, 52, 53 ausgebildet ist, als auch die als Pumpe ausgebildete Fördervorrichtung 30 zur Förderung des Gesamtstromes 32 selbst. Zur Regelung des durch die Fördervorrichtung 30 geförderten Gesamtstromes 32 ist die Regelvorrichtung 60 vorgesehen, die über die Leitung 61 mit der Fördervorrichtung 30 gekoppelt ist und die über die Leitung 62 mit dem Fühler 40 gekoppelt ist. Dadurch läßt sich ein besonders vorteilhafter flexibler Betrieb der Vorrichtung 25 erreichen.

In Fig. 3 ist eine weitere alternative Ausführungsvariante der erfundungsgemäßen Vorrichtung 27 schematisch dargestellt. Gegenüber der Fig. 1 gleiche Teile sind in Fig. 3 mit gleichen Bezeichnungen versehen. Der Arbeitnehmer 40 ist mit jeweils einem im Arbeitspfad 37 und im Überschusspfad 36 in einer Wheatstoneschen Brücke zusammengefaßten Druckfühler 66 und 67 und einem mit diesen über die Leitungen 72 und 73 gekoppeltem Differenzdruck-Bildungs-

DE 199 14 358 C 2

9

Mittel 68 ausgebildet. Anstelle der beiden Druckfühler 66 und 67 kann auch ein Differenzdruckfühler verwendet werden. Das Differenzdruck-Bildungs-Mittel 68 ist über die Leitung 76 mit der Regelvorrichtung 75 gekoppelt, die über die Leitung 77 mit dem hydraulischen Widerstand 45 gekoppelt ist, der einen kontinuierlich veränderbaren Strömungswiderstand aufweist. Stromaufwärts vor den Druckfühlern 66 und 67 ist in dem Arbeitspfad 37 der hydraulische Widerstand 63 und in dem Überschusspfad 36 der hydraulische Widerstand 64 angeordnet. Die hydraulischen Widerstände 63 und 64 weisen einen unterschiedlich großen Strömungswiderstand auf, der maßgeblich das Verhältnis, also das Verhältnis des durch den Arbeitspfad 37 und durch den Überschusspfad 36 strömenden Teils des Gesamtstromes 32 bestimmt.

Fig. 4 zeigt eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung 28 zur Kalibrierung eines Arbeitsfühlers 40, dessen Meßwert von veränderlichen physikalischen Eigenschaften von Flüssigkeiten beeinflußbar ist und der vorzugsweise als Massendurchflußfühler ausgebildet ist. Gegenüber der Fig. 1 gleiche Teile sind in Fig. 4 mit gleichen Bezeichnungen versehen.

Um eine druckkontrollierte Regelung des Arbeitsstromes 35 in dem Arbeitspfad 37 zu ermöglichen, ist der Druckföhler 83 vorgesehen. Dieser ist hier im Gesamtpfad 31 angeordnet, kann jedoch auch an einer anderen geeigneten Stelle vorgesehen sein, beispielsweise im Arbeitspfad 37. Der Druckföhler ist über die Leitung 84 mit der Regelvorrichtung 85 gekoppelt, die über die Leitung 86 mit dem hydraulischen Widerstand 45 gekoppelt ist, der einen kontinuierlich veränderbaren Strömungswiderstand aufweist.

Um auch eine volumenstromkontrollierte Regelung des Arbeitsstromes 35 zu ermöglichen, ist die Regelvorrichtung 85 vorgesehen, die über die Leitung 87 mit dem Arbeitsfühler 40 und über die Leitung 88 mit dem hydraulischen Widerstand 45 gekoppelt ist.

Stromabwärts nach dem Arbeitsfühler 40 ist im Arbeitspfad 37 die Puffervorrichtung 82 angeordnet. Diese dient dazu, das zumindest während eines Kalibrierzyklusses geförderte Flüssigkeitsvolumen der Flüssigkeiten mit unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften mit Sicherheit aufzunehmen. Dadurch können diese während des entsprechenden Kalibrierzyklusses nicht in den stromabwärts nach der Puffervorrichtung 82 angeordneten hydraulischen Arbeitswiderstand 81 gelangen und können folglich das Kalibrierergebnis nicht verfälschen. Der hydraulische Arbeitswiderstand 81 kann ein Festwiderstand, beispielsweise auch eine chromatographische Trennsäule sein.

Die Kalibrierung des Arbeitsführers 40 wird nachfolgend genauer beschrieben. Zur Kalibrierung wird zweckmäßigerweise ein auf eine geeignete Kalibrator- und Spülflüssigkeit vorkalibrierter Arbeitsfühler 40 verwendet. Für viele Anwendungsfälle hat sich als Kalibrator- und Spülflüssigkeit Wasser als günstig erwiesen. Der Arbeitsfühler 40 kann jedoch abhängig von den Anwenderbedürfnissen und dem Einzelzweck auch mit jeder anderen geeigneten Flüssigkeit vorkalibriert werden.

Zur Durchführung der Kalibrierung ist zunächst eine Spülphase vorgesehen, die dem eigentlichen Kalibrierzyklus vorangestellt. Dabei wird der Arbeitspfad 37 mit einer ersten Flüssigkeit, hier mit Wasser, ausreichend lange gespült, um sämtliche, die Kalibrierung verfälschenden Substanzen aus dem Arbeitspfad 37 zu entfernen. Hierzu wird unter druckkontrollierter Regelung der Druck bzw. der Druckabfall über dem hydraulischen Widerstand 81 im wesentlichen konstant gehalten und bei hohen Gesamtdrücken, beispielsweise bei 300 bar sowie bei hohen Durchflußraten von beispielsweise 50 µl/min gespült.

10

Anschließend wird mit dem eigentlichen Kalibrierzyklus begonnen, wobei unter volumenstromkontrollierter Regelung ein vorbestimmter Gesamtfluß von beispielsweise 5 µl/min eingestellt und konstant gehalten wird. Hierbei wird der Gesamtdruck deutlich reduziert, beispielsweise auf 30 bar, um den Einfluß einer Kompressibilität der Flüssigkeiten vernachlässigbar klein zu halten. Der über dem hydraulischen Widerstand 81 auftretende Druck bzw. Druckabfall wird gemessen und registriert.

Nachfolgend wird wieder auf die druckkontrollierte Regelung umgeschaltet, wobei der zuvor gemessene Druck bzw. Druckabfall über dem hydraulischen Widerstand 81 eingestellt wird. Dadurch wird ein im wesentlichen konstanter Arbeitsstrom der nachfolgend verwendeten Flüssigkeiten im Arbeitspfad ermöglicht, der folglich unabhängig von den physikalischen Eigenschaften dieser Flüssigkeiten konstant gehalten werden kann.

Anschließend wird an dem nicht in den Figuren dargestellten Mischpunkt der als Pumpe ausgebildeten Fördereinrichtung 30 eine zweite Flüssigkeit aufgegeben und diese solange mit Hilfe der Fördereinrichtung 30 durch den Arbeitspfad 37 gefördert, bis der Arbeitsfühler 40 einen der Detektion des Volumenstromes der zweiten Flüssigkeit entsprechenden Meßwert messen kann bzw. mißt. Dieser Meßwert ermöglicht es, einen für diese zweite Flüssigkeit, bei den gewählten übrigen physikalischen Randbedingungen, charakteristischen ersten Kalibrierpunkt zu bestimmen. Anschließend kann eine dritte Flüssigkeit, in gleicher Weise wie vorstehend beschrieben, aufgegeben und gefördert werden. Diese dritte Flüssigkeit kann beispielsweise eine gegenüber der zweiten Flüssigkeit veränderte Konzentration und/oder Zusammensetzung aufweisen. Die dritte Flüssigkeit wird wiederum solange durch den Arbeitspfad 37 gefördert, bis der Arbeitsfühler 40 einen der Detektion des Volumenstromes der dritten Flüssigkeit entsprechender Ausgangssignal messen kann bzw. mißt. Dies ergibt den zweiten Kalibrierpunkt. In gleicher Weise können nachfolgend weitere Kalibrierpunkte bestimmt und registriert werden.

Die Meßwerte bzw. die Kalibrierpunkte werden zweckmäßigerweise mit Hilfe einer Speichervorrichtung in der Form einer elektronischen Kalibrierabelle abgespeichert. Diese Speichervorrichtung ist beispielsweise über eine elektronische Schaltung mit der Regelvorrichtung 85 gekoppelt, so daß die Meßwerte bzw. die Kalibrierpunkte für eine nachfolgende Trennanalyse zur Verfügung stehen.

Am Ende eines Kalibrierzyklusses ist abhängig von dem während der Kalibrierzeit in dem Arbeitspfad 37 geflossenen Arbeitsstrom 35 ein bestimmtes Flüssigkeitsvolumen in die Puffervorrichtung 82 geströmt. Dieses Flüssigkeitsvolumen kann vor der Durchführung eines Kalibrierzyklusses berechnet werden. Daraus ergibt sich ein zur Aufnahme des gesamten Flüssigkeitsvolumens erforderliches Mindestvolumen der Puffervorrichtung 82. Das tatsächliche Aufnahmevermögen der Puffervorrichtung wird dann jeweils so groß gewählt, daß zusätzlich zu dem Mindestvolumen ein Sicherheitsvolumen vorgesehen ist. Diese Maßnahme kann mit Sicherheit das Einstromen der Meßflüssigkeit, also der zweiten und, gegebenenfalls, der dritten bzw. letzten Flüssigkeit, in den hydraulischen Arbeitswiderstand 81 verhindern, so daß eine Verfälschung des Kalibrierergebnisses ausgeschlossen ist. Folglich strömt während eines vollständigen Kalibrierzyklusses ausschließlich die erste Flüssigkeit durch den hydraulischen Arbeitswiderstand 81.

Nach Beendigung des Kalibrierzyklusses wird der Arbeitspfad 37 entlüftet, wie vorstehend beschrieben, unter druckkontrollierter Regelung des Arbeitsstromes 35 solange mit der ersten Flüssigkeit, also hier mit Wasser, gespült, bis das gesamte Flüssigkeitsvolumen der Meßflüssigkeit durch

DE 199 14 358 C 2

11

den hydraulischen Widerstand 81 gespült ist. Anschließend kann eine Kontrollmessung und/oder eine Trennanalyse durchgeführt werden.

Der von der Fördervorrichtung 30 geförderte Gesamtstrom 32 wird während der gesamten Kalibrierung des Arbeitsfühlers 40 konstant gehalten und beträgt beispielsweise 500 µl/min.

Es versteht sich, daß bei der Messung das gesamte Volumen vom Mischpunkt in der Pumpe bis zum Arbeitsführer berücksichtigt werden muß.

In gleicher Weise wie vorstehend beschrieben, kann der Arbeitsführer 40 auch leicht bezüglich anderer physikalischer Einflußgrößen kalibriert werden, welche die physikalischen Eigenschaften der eingesetzten Flüssigkeiten beeinflussen. Diese Einflußgrößen können beispielsweise unterschiedliche Gesamtdrücke und/oder unterschiedliche Volumensröhre sein.

Neben den in den Figuren dargestellten und hier beschriebenen Ausführungsbeispielen sind auch andere Ausführungsvarianten denkbar, die an die jeweiligen Anwender bzw. Meßbedürfnisse angepaßt gestaltet sind. Beispielsweise sind Vorrichtungen möglich, bei denen der Gesamtfluß 32 nicht nur in zwei sondern in mehrere Zweige aufgeteilt wird. Der Arbeitsführer 40 kann beispielsweise auch fließabwärts nach dem Detektor 42 angeordnet sein. Ferner ist es möglich, den als Durchflußmesser dienenden Arbeitsführer 40 derart auszubilden, daß er wenigstens zwei ebenfalls Detektoren zur Detektion wenigstens einer, im Arbeitsstrom 35 enthaltenen Gasblase und einem Differenzzeit-Erfassungsmittel, beispielsweise einem Differenzverstärker, zur Messung der Laufzeitunterschiede der die Detektoren passierenden Gasblase ausgebildet ist. Die Gasblase kann von außen zugeführt oder aber auch direkt im Arbeitsstrom 35 erzeugt werden. Ein derartiger volumetrischer Durchflußmesser bietet den großen Vorteil, daß der reale Durchfluß gemessen werden kann, und zwar unabhängig von den verwendeten Lösemitteln.

Patentansprüche

40

1. Vorrichtung zur Bereitstellung von Volumensströmen von Flüssigkeiten in Kapillaren, insbesondere in chromatographischen Trennsäulen, für die analytische Flüssigkeits-Meßtechnik, mit einer Fördervorrichtung zur Förderung eines Gesamtstromes und einem Stromteiler zur Teilung des Gesamtstromes in einen Überschußstrom in einem Überschüßpfad und einen Arbeitsstrom in einem Arbeitspfad, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung (20, 25, 27, 28) wenigstens einen Arbeitsführer (40) und eine Regelvorrichtung (50, 60, 75, 85) zur Regelung des Arbeitsstromes (35) und/oder des Druckes in dem Arbeitspfad (37) aufweist, wobei die Regelvorrichtung (50, 60, 75, 85) mit dem Arbeitsführer (40) und einem Mittel zur Veränderung des Arbeitsstromes (35) gekoppelt ist.

45

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel zur Veränderung des Arbeitsstromes (35) mit einem hydraulischen Widerstand (45; 51, 52, 53), insbesondere mit einer Düse ausgebildet ist.

50

3. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der hydraulische Widerstand (45) einen veränderbaren Strömungswiderstand aufweist.

55

4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß der hydraulische Widerstand (45) einen kontinuierlich veränderbaren Strömungswiderstand aufweist.

60

5. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,

12

daß der hydraulische Widerstand (45; 51, 52, 53) mit einem Festwiderstand (51, 52, 53) ausgebildet ist.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere, einzeln oder in Gruppen zuschaltbare Festwiderstände (51, 52, 53) vorgesehen sind.

7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Festwiderstände (51, 52, 53) mittels einer Umschalteinrichtung (55) zuschaltbar ausgebildet sind.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der hydraulische Widerstand (45; 51, 52, 53) im Überschüßpfad (36) angeordnet ist.

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel zur Veränderung des Arbeitsstromes (35) mit einem Mittel zur Veränderung des Gesamtstromes (32) ausgebildet ist.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel zur Veränderung des Gesamtstromes (32) mit der Fördervorrichtung (30) zur Förderung des Gesamtstromes (32) ausgebildet ist.

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung einen hydraulischen Widerstand (63) im Arbeitspfad (37) und einen hydraulischen Widerstand (64) im Überschüßpfad (36) aufweist, wobei die hydraulischen Widerstände (63) und (64) derart ausgebildet sind, daß der Arbeitsstrom (35) und der Überschußstrom (34) unterschiedlich groß sind, und wobei der Arbeitsführer (40) mit wenigstens einem Druckführer (66, 67) und einem Differenzdruck-Bildungs-Mittel (68) zur Differenzbildung eines Druckes im Arbeitspfad (37) und eines Druckes im Überschüßpfad (36) ausgebildet ist.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß im Arbeitspfad (37) ein hydraulischer Arbeitswiderstand (81) und stromaufwärts eine Puffervorrichtung (82) zur Aufnahme der für wenigstens einen Kalibrierzyklus benötigten Flüssigkeiten angeordnet sind, und daß wenigstens ein Druckführer (83) zur Messung des Druckes bzw. des Druckabfalles über dem hydraulischen Arbeitswiderstand (81) vorgesehen ist, so daß eine Kalibrierung des Arbeitsführers (40) möglich ist, dessen Meßwert von veränderlichen physikalischen Eigenschaften der Flüssigkeiten beeinflußbar ist und der insbesondere als Massendurchflußmesser ausgebildet ist.

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Arbeitsführer (40) mit einem volumetrischen Durchflußmesser ausgebildet ist.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Arbeitsführer (40) mit wenigstens zwei Detektoren zur Detektion wenigstens einer, im Arbeitsstrom (35) enthaltenen Gasblase und einem Differenzzeit-Erfassungsmittel zur Messung der Laufzeitunterschiede der die Detektoren passierenden Gasblase ausgebildet ist.

15. Verfahren zur Bereitstellung von Volumensströmen von Flüssigkeiten in Kapillaren, insbesondere in chromatographischen Trennsäulen, für die analytische Flüssigkeits-Meßtechnik, wobei eine Fördervorrichtung einen Gesamtstrom fördert, der durch einen Stromteiler in einen Überschußstrom in einem Überschüßpfad und einen Arbeitsstrom in einem Arbeitspfad aufgeteilt wird, dadurch gekennzeichnet, daß eine mit einem Arbeitsführer (40) und einem Mittel zur Ver-

DE 199 14 358 C 2

13

14

änderung des Arbeitsstromes (35) gekoppelte Regelvorrichtung (35) den Arbeitsstrom (35) und/oder den Druck in dem Arbeitspfad (37) regelt.

16. Verfahren zur Bereitstellung von Volumenströmen, nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß zur Kalibrierung des Arbeitsfühlers (40), dessen Meßwerte von veränderlichen physikalischen Eigenschaften der Flüssigkeiten beeinflußbar ist und der insbesondere als Massendurchflußfühler ausgebildet ist, im Arbeitspfad (37) ein hydraulischer Arbeitswiderstand (81) und stromaufwärts eine Puffervorrichtung (82) zur Aufnahme der für wenigstens einen Kalibrierzyklus benötigten Flüssigkeiten angeordnet sind, und wobei wenigstens ein Druckfühler (83) zur Messung des Druckes bzw. des Druckabfalls über dem hydraulischen Arbeitswiderstand (81) vorgesehen ist, wobei in einem ersten Schritt eine erste Flüssigkeit in den Arbeitspfad (37) gefördert wird und der Volumenstrom dieser ersten Flüssigkeit im wesentlichen konstant gehalten wird und dabei mit Hilfe des Druckfühlers (83) der Druck bzw. der Druckabfall über dem hydraulischen Widerstand (81) ermittelt wird, und wobei in einem zweiten Schritt der gemäß dem ersten Schritt ermittelte Druck bzw. der Druckabfall über dem hydraulischen Arbeitswiderstand (81) im wesentlichen konstant gehalten wird und eine zweite Flüssigkeit mit gegenüber der ersten Flüssigkeit verschiedenen physikalischen Eigenschaften in und zumindest so lange durch den Arbeitspfad (37) gefördert wird, bis der Arbeitsfühler (40) einen entsprechenden Meßwert messen kann, wobei dieser Meßwert die Kalibrierung des Arbeitsfühlers (40) bezüglich der zweiten Flüssigkeit ermöglicht.

17. Verfahren zur Bereitstellung von Volumenströmen, nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß der zweite Schritt mehrfach hintereinander ausgeführt wird, jedoch jeweils mit einer dritten bzw. letzten Flüssigkeit die gegenüber der jeweils zuvor durch den Arbeitspfad (37) geförderten Flüssigkeit veränderte physikalische Eigenschaften aufweist.

18. Verfahren zur Bereitstellung von Volumenströmen, nach einem der Ansprüche 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß zur Kalibrierung des Arbeitsfühlers (40) der erste und der zweite Schritt bei jeweils veränderten Gesamtdrücken mehrmals hintereinander ausgeführt wird.

19. Verfahren zur Bereitstellung von Volumenströmen, nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß vor dem ersten Schritt und/oder nach dem zweiten bzw. letzten Schritt eines Kalibrierzyklusses eine Spülung des Arbeitspfades (37) mit der ersten Flüssigkeit durchgeführt wird, wobei der Druck bzw. der Druckabfall über dem hydraulischen Widerstand (81) im wesentlichen konstant gehalten wird.

20. Verfahren zur Bereitstellung von Volumenströmen, nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß zur Spülung ein gegenüber einem Kalibrierzyklus erhöhter Gesamtstrom (32) gefördert bzw. ein erhöhter Gesamtdruck eingestellt wird.

21. Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 in der Kapillar-Flüssigkeits-Chromatographie.

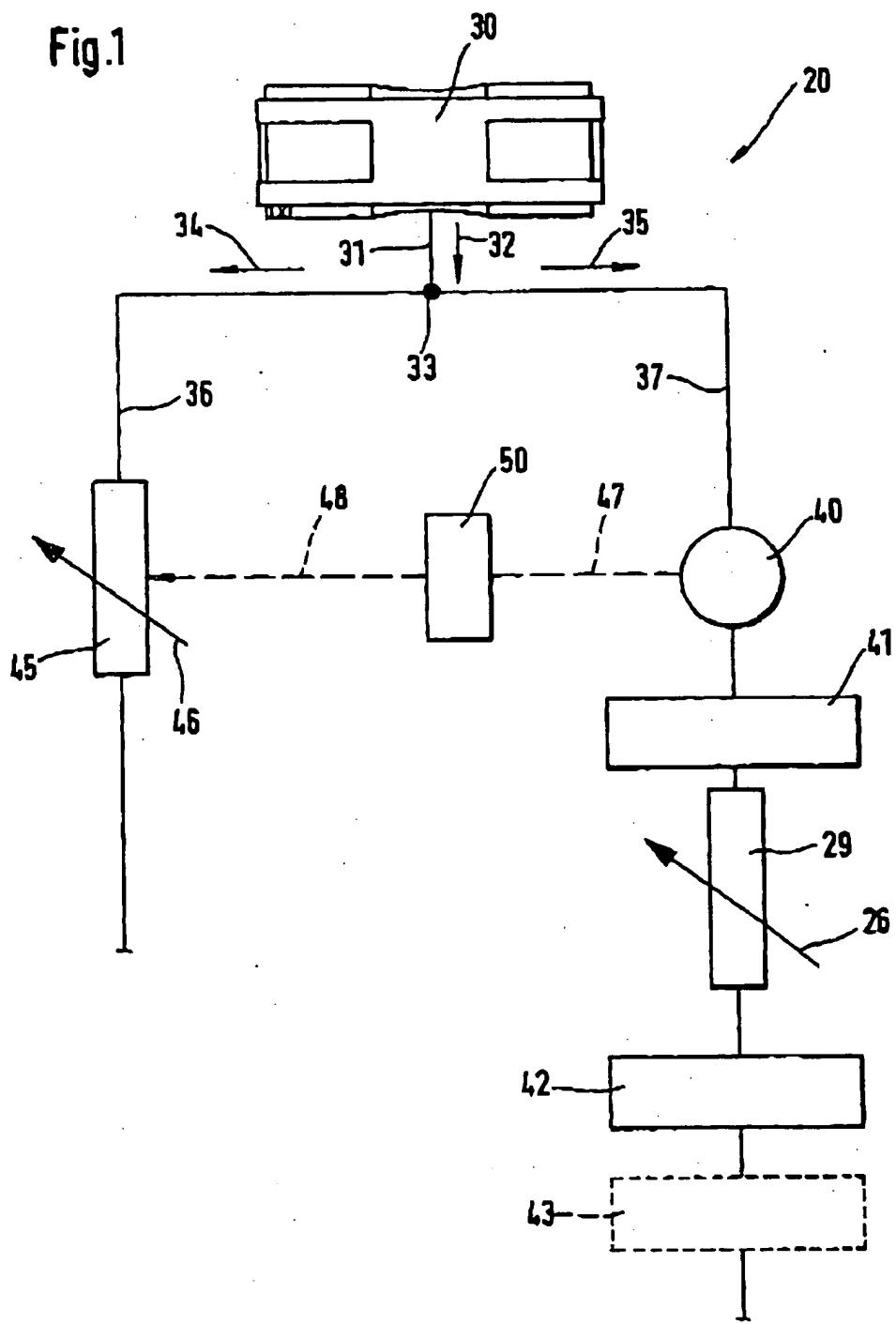
Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

ZEICHNUNGEN SEITE 1

Nummer:
Int. Cl. 7:
Veröffentlichungstag:

DE 199 14 358 C2
G 01 N 30/36
17. Mai 2001

Fig.1



ZEICHNUNGEN SEITE 2

Nummer:
DE 199 14 358 C2
Int. Cl.7:
G 01 N 30/36
Veröffentlichungstag:
17. Mai 2001

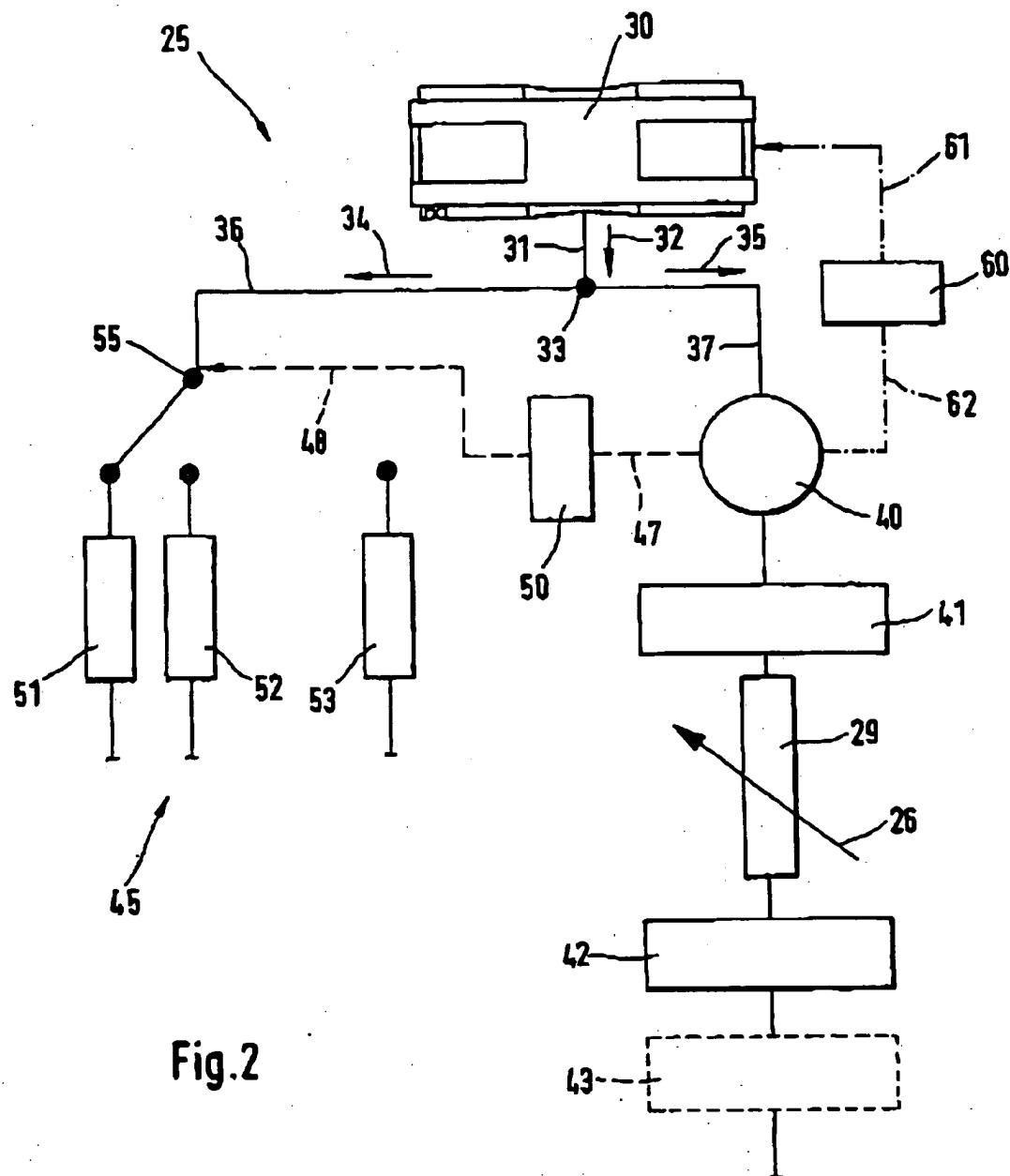
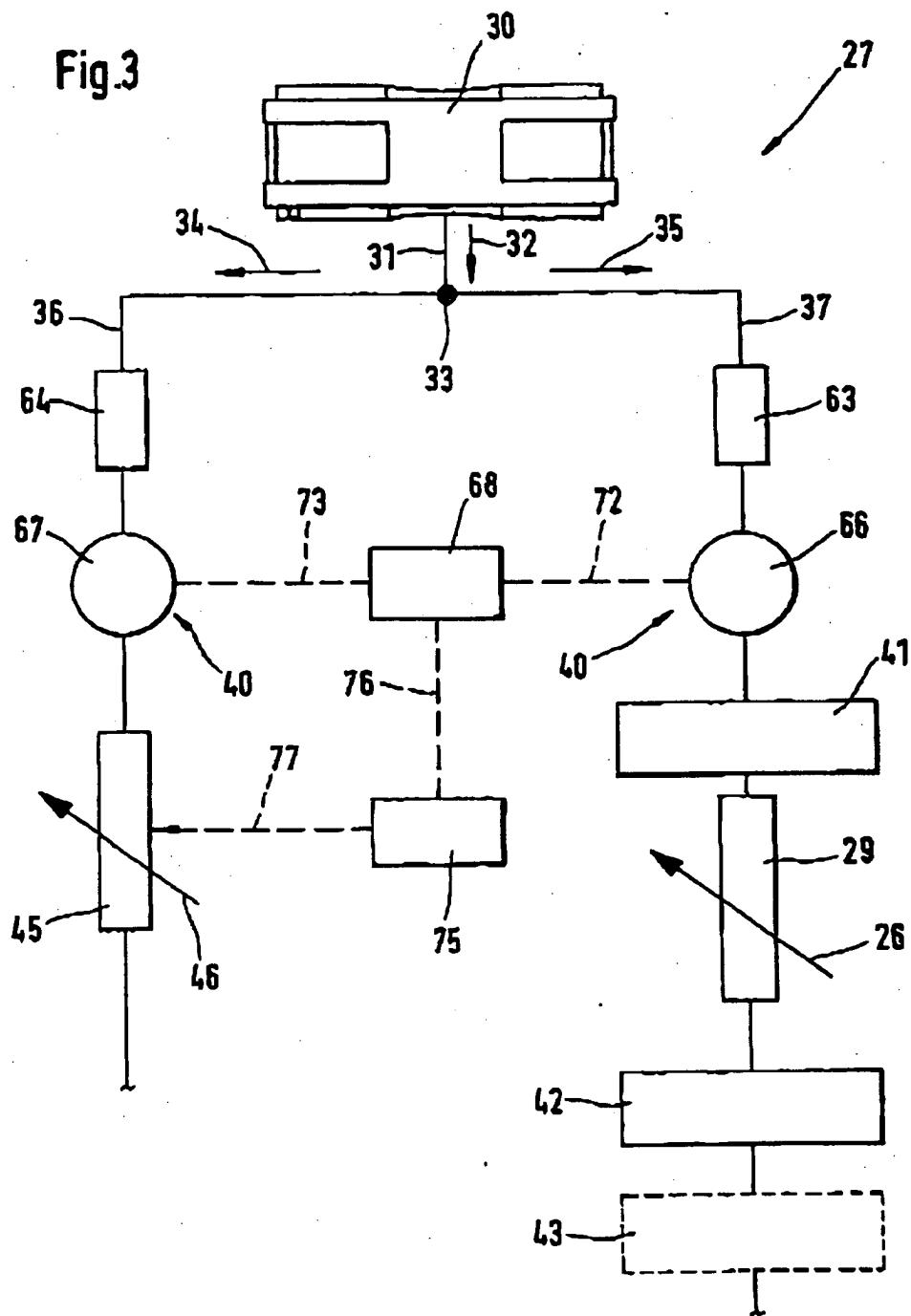


Fig.2

ZEICHNUNGEN SEITE 3

Nummer:
DE 199 14 358 C2
Int. Cl. 7:
G 01 N 30/36
Veröffentlichungstag:
17. Mai 2001

Fig.3

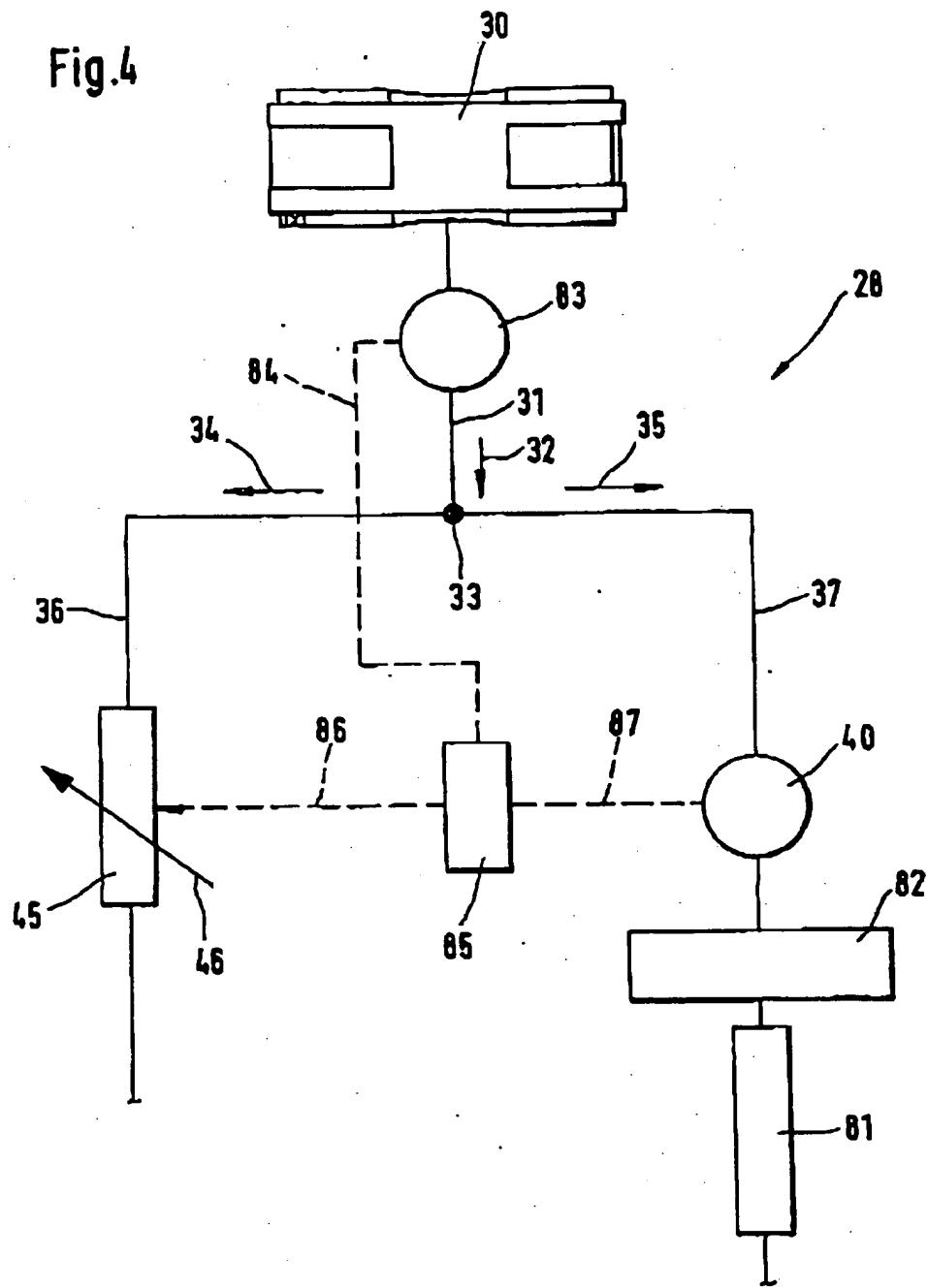


ZEICHNUNGEN SEITE 4

Nummer:
Int. Cl.?:
Veröffentlichungstag:

DE 100 14 358 CZ
G 01 N 30/36
17. Mai 2001

Fig.4



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.